

Rec'd PCT/PTO 07 DEC 2004

10/517110

PCT/IB.03/02446 #3

04.06.03



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

REC'D 30 JUN 2003

WIPO PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200201440, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 10 de Junio de 2002.

Madrid, 23 de mayo de 2003

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

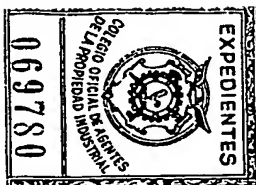
M. MADRUGA

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P20 020 1440

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ☐ ADICION A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

GENERALITAT DE CATALUNYA

DEPARTAMENT D'INDUSTRIA,
COMERC I TURISME

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

10 JUNY 2002

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION

BARCELONA

CODIGO
08

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

VITA-INVEST, S. A.

NOMBRE

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

ES

DNI/CIF

A08450538

CNAE/PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO C. Fontsa, 12-14

LOCALIDAD SANT JOAN DESPI

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

Panamá, 1 - Madrid 28071

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CODIGO POSTAL 08970

CODIGO PAIS ES

CODIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

SEGADO FERRAN

NOMBRE

JAVIER

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVEN. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

COMPRESOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CODIGO PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I. NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)
Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 27

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 14

☒ DIBUJOS Nº DE PÁGINAS: 1

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: 0

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: SOPORTE MAGNETICO

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Colegiado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

MOD. 3101 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 1440

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

Los comprimidos comprenden: manitol atomizado en por lo menos 59,5%; principio activo inferior o igual al 10%, donde por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm ; celulosa microcristalina 10-18%, con tamaño de partícula medio de 50 μm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 μm ; croscarmelosa sódica 1-4%; y un agente lubricante 0,5-2%; donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido. Y también a un procedimiento que comprende: tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante; tamización del agente lubricante; mezcla de todos los componentes; y compresión directa de la mezcla final. Con los comprimidos de la invención se obtienen tiempos de disgregación inferiores además de una buena percepción en la lengua tras su disgregación, y se superan los problemas de resistencia mecánica insuficiente para las operaciones de envasado y transporte.

GRÁFICO

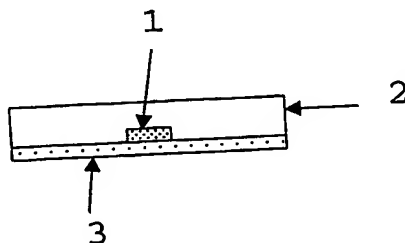


Fig.1



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P200201440

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN
10/06/2002

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71 SOLICITANTE(S)
VITA-INVEST, S. A.

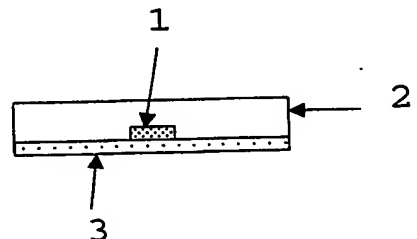
DOMICLIO C. Font Santa, 12-14
SANT JOAN DESPI

NACIONALIDAD ESPAÑOLA
08970 BARCELONA ESPAÑA

72 INVENTOR (ES) JAVIER SEGADO FERRAN

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



54 TÍTULO DE LA INVENCION
COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU
OBTENCIÓN.

Fig.1

57 RESUMEN

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

Los comprimidos comprenden: manitol atomizado en por lo menos 59,5%; principio activo inferior o igual al 10%, donde por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 µm; celulosa microcristalina 10-18%, con tamaño de partícula medio de 50 µm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 µm; croscarmelosa sódica 1-4%; y un agente lubricante 0,5-2%; donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido. Y también a un procedimiento que comprende: tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante; tamización del agente lubricante; mezcla de todos los componentes; y compresión directa de la mezcla final. Con los comprimidos de la invención se obtienen tiempos de disgregación inferiores además de una buena percepción en la lengua tras su disgregación, y se superan los problemas de resistencia mecánica insuficiente para las operaciones de envasado y transporte.

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos bucodispersables, es decir, comprimidos de administración oral que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal, en particular, en menos de 30 segundos, y al procedimiento para la obtención de los mismos.

Antecedentes de la invención

15 El desarrollo de formulaciones sólidas que se disgregan rápidamente en la boca sin necesidad de agua para su ingestión ha despertado un gran interés por las ventajas que supone para pacientes con dificultad para tragar como, por ejemplo, ancianos, niños, pacientes con trastornos mentales y pacientes no cooperadores, así como para la población en general, puesto que permite prescindir del agua para la administración del medicamento.

En la Farmacopea Europea 4ª edición, Suplemento 4.1, publicado en Octubre de 2001, se definen los comprimidos bucodispersables como comprimidos no recubiertos para ser colocados en la boca que se disgregan rápidamente antes de ser tragados. Se establece asimismo el requerimiento de que se disgreguen en menos de 3 minutos en el ensayo de disgregación para comprimidos y cápsulas, según método Ph. Eur. 2.9.1.

Se han desarrollado diversas tecnologías, basadas en procesos alternativos a los convencionales empleados para

con muy buena palatabilidad. Entre las más conocidas pueden citarse las que permiten obtener liofilizados orales, matrices por compresión de hebras de sacarosa y polioles y films o obleas. Sin embargo, las composiciones 5 obtenidas por dichas tecnologías presentan en mayor o menor grado inconvenientes como, por ejemplo, elevada fragilidad, extrema sensibilidad a la humedad ambiental, dificultad tecnológica para su obtención y especialmente un elevado coste su producción a escala industrial.

10

Con el fin de simplificar las tecnologías mencionadas anteriormente y, en particular, reducir los costes de producción y superar los inconvenientes mencionados, se han optimizado los procesos estándares de producción de 15 comprimidos.

Entre los procesos más utilizados para la obtención de comprimidos pueden destacarse:

a) Obtención de comprimidos por compresión directa de 20 mezclas que contienen al menos un excipiente inorgánico insoluble en agua, por ejemplo, fosfato cálcico, uno o más disgregantes, por ejemplo, crospovidona y, opcionalmente, excipientes solubles en agua. Dicha tecnología está registrada como Ziplets® por Eurand y 25 se encuentra descrita en la solicitud de patente internacional WO 9944580. Sin embargo, las composiciones utilizadas contienen un elevado porcentaje de excipientes insolubles que dejan mucho residuo en la boca y comprometen su palatabilidad;

30

b) Obtención de comprimidos por compresión directa de mezclas que contienen al menos un diluyente que no sea de compresión directa, por ejemplo, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, y un lubricante. Dicha tecnología 35 está registrada como Durasolv® por Cima, y se encuentra

descrita en la patente US 6.024.981;

c) Obtención de comprimidos multiparticulares constituidos por mezclas de principios activos microencapsulados y excipientes que contienen uno o varios agentes disgregantes, uno o varios agentes humectantes y un diluyente soluble de compresión directa. Dicha tecnología está registrada como Flashtab® por Prographarm y se encuentra descrita en la patente EP 0548356; y

d) Obtención de comprimidos bucodispersables que se disgregan en menos de 60 segundos en la cavidad bucal y que contienen manitol atomizado, crospovidona y otros excipientes, por compresión directa. Dicha tecnología se halla descrita en la solicitud de patente WO 00/57857 de Yuhan Corporation.

Sin embargo, todos los procesos descritos anteriormente para la obtención de comprimidos presentan en mayor o menor medida los siguientes inconvenientes:

- un contenido elevado de excipientes insolubles o principios activos microencapsulados que confieren a la formulación un tacto arenoso tras su disgregación en la cavidad bucal y, por tanto, problemas de palatabilidad.
- tiempos de disgregación excesivos para ser comparados con los liofilizados orales o las obleas que se disgregan generalmente en menos de 10 segundos.
- resistencia mecánica insuficiente para soportar operaciones convencionales de envasado y transporte.

Descripción de la invención

Un primer aspecto de la presente invención es proporcionar comprimidos de administración oral que se disgreguen 5 rápidamente en la cavidad bucal, en particular, en menos de 30 segundos y cuya percepción en la lengua sea prácticamente impalpable tras su disgregación.

Un segundo aspecto de la presente invención es 10 proporcionar un procedimiento para la obtención de dichos comprimidos bucodispersables mediante compresión directa, entendiéndose por compresión directa un proceso de fabricación que sólo entrañe las operaciones de tamización, mezcla y compresión.

15

Descripción detallada de la invención

En la presente invención se ha descubierto de forma sorprendente que empleando un diluyente de elevada 20 velocidad de disolución y elevada compresibilidad, y limitando la proporción y el tamaño de partícula de los ingredientes insolubles se pueden obtener mezclas de compresibilidad óptima. Estas mezclas permiten la obtención de comprimidos bucodispersables, cuyo tiempo de 25 disgregación en la boca es inferior a 30 segundos, preferiblemente inferior a 20 segundos, una vez en contacto con la saliva en la cavidad bucal y cuya percepción en la lengua sea prácticamente impalpable.

30 También ventajosamente, los comprimidos descritos en la invención presentan una resistencia mecánica suficiente como para resistir las operaciones de producción y distribución a diferencia de las formulaciones de rápida disgregación como los liofilizados orales, matrices por 35 compresión de hebras de sacarosa y polioles y films o

obleas. Los comprimidos de la invención presentan una friabilidad inferior a 0,5%, preferiblemente inferior a 0,2%, determinada según Ph. Eur. 2.9.7. Estos valores de friabilidad permiten su envasado en cualquier tipo de envase y empleando maquinaria convencional, no siendo requeridas precauciones especiales en el almacenamiento intermedio de los comprimidos a granel, ni en los sistemas de alimentación empleados para el envasado.

10 Por todo ello, el primer aspecto de la presente invención se refiere a un comprimido de administración oral tal y como se define en las reivindicaciones adjuntas 1 a 11.

No existen a priori limitaciones en los principios activos susceptibles de la presente invención, aunque son candidatos preferentes aquellos principios activos indicados en pacientes con dificultades de deglución, por ejemplo, niños o ancianos y/o poco colaboradores, por ejemplo, pacientes con trastornos mentales.

20

Asimismo, también son de especial interés aquellos principios activos cuyas dosis sean preferiblemente inferiores a 50 mg por comprimido. Los compuestos preferibles se seleccionan, aunque no están limitados, entre uno de los siguientes: antiulcerosos: famotidina; antieméticos: ondansetrón, granisetrón, dolasetrón, domperidona, metoclopramida; antihipertensivos: enalapril, losartán, candesartán, valsartán, lisinopril, ramipril, doxazosina, terazosina; antihistamínicos: loratadina, ceterizina; antipsicóticos: risperidona, olanzapina, quetiapina; antidepresivos: paroxetina, fluoxetina, mirtazapina; analgésicos y antiinflamatorios: piroxicam; antihipercolesterolémicos: simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, erastatina, fluvastatina, pravastatina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, erastatina, fluvastatina, pravastatina, cerivastatina.

Los compuestos de la invención se caracterizan por ser comprimidos de administración oral.

antiparkinsonianos: selegilina, apomorfina; ansiolíticos: diazepam, lorazepam, zolpidem; antiasmáticos: zafirlukast, montelukast; agentes para disfunción erectil: sildenafil; tanto en forma de base libre como en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos o isómeros de los mismos.

Los comprimidos bucodispersables descritos en la presente invención se disgregan en menos de 30 segundos, preferiblemente en menos de 20 segundos, una vez en contacto con la saliva de la cavidad bucal. Para determinar el tiempo de disgregación se ha estandarizado un método *in vitro*, alternativo y con mayor poder discriminante al descrito en Ph. Eur. 2.9.1 y un ensayo de disgregación *in vivo*. Se ha demostrado que los valores obtenidos en ambos ensayos son reproducibles y están relacionados, siendo los valores *in vivo* siempre inferiores a los obtenidos *in vitro* (véase Parte Experimental, Ejemplo 1). Los ensayos empleados se hallan descritos más adelante en el epígrafe "caracterización de comprimidos" descrito en la Parte Experimental de la presente invención.

El manitol atomizado, excipiente que existe disponible comercialmente, como por ejemplo, MannogenTM EZ *spray dried mannitol* de SPI Pharma y Pearlitol[®] SD de Roquette, posee unas propiedades físicoquímicas y farmacotécnicas que lo hacen idóneo para constituir el diluyente adecuado de la presente invención. Son de destacar las siguientes:

- 30 - Es fácilmente soluble en agua (1 en 5,5 partes a 20 °C);
- Es rápidamente soluble en agua (5 g se disuelven en aproximadamente 5 s en 150 mL de agua a 20°C). Esta velocidad de disolución es muy superior a la del
- 35 manitol de compresión directa, del manitol polvo y de

- otros excipientes sacáridos relacionados. El manitol atomizado está constituido fundamentalmente por la forma cristalina α , a diferencia de las otras calidades de manitol, que están constituidas por la forma β .
- 5 Ambas calidades pueden diferenciarse fácilmente mediante el espectro de IR;
- Presenta una fluidez óptima para procesos de compresión directa (capacidad de flujo: 6 segundos y capacidad de sedimentación: 16-18 ml);
- 10 - Tiene elevada compresibilidad (Índice de Cohesión: 1500 - 2000);
- Presenta buen poder de dilución debido al tamaño y a la forma de la partícula, lo que permite aceptar cantidades importantes de principios activos de difícil
- 15 compresibilidad;
- Se trata de un producto con deformación por fragmentación cuando se somete a presión, lo que genera nuevas superficies particulares y lo hace insensible a la pérdida de compresibilidad por efecto de
- 20 sobrelubricación con lubricantes hidrófobos;
- Presenta elevada estabilidad química; no higroscópico y no forma reacciones de Maillard con grupos amino como otros excipientes sacáridos relacionados; y
 - Tiene óptimas propiedades organolépticas debido al
- 25 calor de disolución negativo (sensación de frescor), al poder edulcorante, aproximadamente el 50 % del de la sacarosa, y a la excelente palatabilidad debido a su reducido tamaño de partícula.
- 30 Se ha establecido que las mezclas de la presente invención deberán contener por lo menos un 59,5% de manitol atomizado.

Atendiendo al poder de dilución del manitol atomizado, en
 a continuación se detallan las características de

compresibilidad y la fluidez de la mezcla a comprimir, el contenido de principio activo no exceda del 10% en peso respecto al peso total del comprimido. Asimismo para garantizar la palatabilidad del producto acabado y la
5 uniformidad de la mezcla se exige que el principio activo sea un polvo fino, donde por lo menos el 90% en peso del principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm .

10 Para minimizar el tiempo de disgregación y maximizar la resistencia mecánica de los comprimidos de la invención se ha diseñado un sistema promotor de la disgregación constituido por:

- Celulosa microcristalina (ej. Avicel® PH 101 o Emcocel®
15 50 M) de tamaño de partícula medio de aproximadamente 50 μm , donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina es inferior a 250 μm . La proporción de celulosa microcristalina está comprendida entre 10 y 18% en peso respecto al peso total del comprimido,
20 preferentemente entre 12 y 15%. Dicha cantidad permite mejorar significativamente la compresibilidad, reducir la friabilidad y disminuir sensiblemente el tiempo de disgregación. Cantidades superiores tienen un impacto negativo en la palatabilidad de la formulación y
25 cantidades inferiores suponen empeorar el poder promotor de la disgregación.
- Croscarmelosa sódica (ej. Ac-Di-Sol®) presente en una proporción comprendida entre 1 y 4% en peso respecto al peso total del comprimido, preferentemente entre 2 y
30 3%. Cantidades superiores tienen un impacto negativo en la palatabilidad de la formulación, y no ofrecen ventajas significativas en la velocidad de disgregación.
- Eventualmente, puede añadirse un agente adsorbente de
35 humedad como, por ejemplo, la sílice precipitada

anhidra (ej. Syloid®) a una proporción comprendida entre 0,1 y 0,5% en peso respecto al peso total del comprimido, que puede contrarrestar la hidrofobicidad de determinados principios activos y mejorar la fluidez
5 de la mezcla.

Preferiblemente, dicho sistema promotor de la disgregación estaría en una proporción comprendida entre 14 y 18,5% respecto al peso total del comprimido.

10

Los comprimidos de la presente invención pueden contener además, para mejorar la aceptación por el paciente, un sistema edulcorante/aromatizante constituido por:

- Un edulcorante artificial o mezcla de ellos que deberá
15 ajustarse en función de las propiedades organolépticas del principio activo. Se pueden emplear, aunque la siguiente relación no excluye otras opciones, los siguientes: aspartamo, ciclamato sódico, sacarina sódica, glicirrizinato amónico, neohesperidina
20 dihidrochalcona. El contenido de agente aromatizante está comprendido entre 0,5 y 2% en peso respecto el peso total del comprimido.
- Un agente aromatizante, preferentemente un aroma en polvo microencapsulado sobre soporte soluble y
25 dispersable en agua. El contenido de aroma está comprendido entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido.

Opcionalmente, pueden añadirse polímeros o resinas de intercambio iónico que formen complejos con los principios
30 activos, permitiendo el enmascaramiento de sabores desagradables. Se pueden emplear, aunque la siguiente relación no excluye otras opciones, los siguientes: polividona, β -ciclodextrina, polacrilín potásico.

Ha dado especialmente buenos resultados para enmascarar principios activos de sabor desagradable el sistema constituido por aspartamo, glicirrizinato amónico, aromamentolado y L-mentol (0,1-0,2% en peso), que debido a su efecto refrescante tiene un efecto sinérgico con el manitol atomizado y buen poder enmascarador de sabores desagradables debido a su efecto residual. Por tanto, ventajosamente, la composición de la invención con este sistema edulcorante/aromatizante evita la utilización de procesos costosos como la microencapsulación o el recubrimiento de los principios activos con el fin de enmascarar su sabor amargo.

Finalmente, para facilitar la operación de compresión se deberá añadir un agente lubricante y, eventualmente, un agente antiadherente en proporción adecuada. Aunque el lubricante preferido es el estearato de magnesio, podrán emplearse, sin que esté limitado a otras opciones, otros lubricantes menos hidrófobos para contrarrestar en algún caso la hidrofobicidad de determinados principios activos como, por ejemplo, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol 6000, laurilsulfato sódico y mezclas de estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio (9:1) y ésteres de sacarosa. La proporción de lubricante estará comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido. La proporción de antiadherente, como por ejemplo, talco, sílice coloidal anhidra, estará comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido.

30

Ventajosamente, la palatabilidad mejora todavía aún más si la proporción de insolubles es inferior al 20%. Ingredientes insolubles de la composición de la invención comprenden: celulosa microcristalina, croscarmelosa

sódica, agente adsorbente de humedad, agentes lubricantes, agentes antiadherentes y principios activos insolubles.

En la presente invención se ha puesto de manifiesto, que se puede influir significativamente en la velocidad de disgregación del comprimido modificando las dimensiones y forma del comprimido. En general, cuanto menor es el espesor del comprimido y mayor su porosidad, antes se debilita la estructura de la matriz al entrar en contacto con la saliva, ya que el proceso de disgregación se produce tras la humectación de toda la matriz por capilaridad. Asimismo cualquier forma que maximice la superficie de contacto con la saliva reducirá significativamente el tiempo de disgregación, llegando incluso a valores de disgregación inferiores a 20 segundos. Es una forma preferida, aunque no excluyente, de la presente invención el comprimido redondo, plano y biselado de espesor comprendido entre 2,2 y 1,8 mm.

Así pues, las mezclas de los componentes descritos anteriormente se transformarán en comprimidos bucodispersables de acuerdo con el procedimiento para su obtención descrito más adelante y definido en las reivindicaciones adjuntas 12 a 14.

25

Los comprimidos según la invención presentan:

- una friabilidad inferior a 0,5%, preferiblemente inferior a 0,2 %;
- un tiempo de disgregación en la cavidad bucal inferior a 30 segundos, preferiblemente inferior a 20 segundos;
- y
- una densidad aparente comprendida entre 1,1 y 1,3 g/ml.

La densidad aparente de los comprimidos se define como el cociente entre el peso del comprimido y el volumen que ocupa el comprimido en el agua.

$V=\pi \cdot r^2 \cdot h$, si el comprimido es redondo y plano como es la forma preferente propuesta en la presente invención, siendo r el radio y h el espesor del comprimido). Se ha demostrado que las densidades aparentes de los comprimidos obtenidos con las composiciones de la presente invención correlacionan con la resistencia a la rotura de los comprimidos y con el tiempo de disgregación en la boca de los mismos. Asimismo se ha demostrado que comprimidos con densidades aparentes comprendidas entre 1,1 y 1,3 g/ml permiten garantizar las especificaciones de friabilidad y disgregación, objetivos de la presente invención.

Se ha observado también que, para garantizar que se cumpla la especificación del tiempo de disgregación en la cavidad bucal, los comprimidos deberían disgregarse en menos de 40 segundos en el ensayo de disgregación *in vitro* descrito en el epígrafe de caracterización de comprimidos de la Parte Experimental de la presente invención.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de dichos comprimidos bucodispersables que comprende una compresión directa. Los comprimidos descritos en la invención se obtienen por compresión de una mezcla pulverulenta en una forma sólida, cuyas dimensiones y forma, permiten minimizar aún más el tiempo de disgregación.

En particular, el procedimiento para la obtención de un comprimido de administración oral tal y como se ha definido anteriormente, comprende las siguientes etapas:

- i) tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante;
- ii) tamización del agente lubricante;
- iii) mezcla de todos los componentes; y

iv) compresión directa de la mezcla final.

En algunos casos pueden ser requeridos procesos de mezcla
secuenciales para garantizar la uniformidad de contenido
5 de la mezcla o para garantizar la funcionalidad de algunos
excipientes (ej. mezclas de principio activo con polímeros
para enmascaramiento de sabor).

Debido a la elevada compresibilidad de las composiciones
10 de la presente invención, es posible obtener comprimidos
con resistencia mecánica adecuada, aplicando reducidas
presiones durante el proceso de compresión, comprendidas
preferentemente entre 3 y 10 kN.

15 Se consideran mezclas aptas para compresión directa
aquellas que posean una capacidad de flujo inferior o
igual a 10 segundos, determinada según el método descrito
en Ph. Eur. 2.9.16 y/o una capacidad de sedimentación
($V_{10}-V_{500}$) inferior o igual a 20 ml, determinada según Ph.
20 Eur. 2.9.15.

Asimismo la mezcla deberá poseer un índice de cohesión
(IC) preferente superior a 700, siendo IC la pendiente de
la recta que ajusta los valores de Dureza (Newtons) en
25 función de la Fuerza de compresión (decaNewtons),
multiplicada por 10^5 .

Descripción de las figuras

30 La figura 1 muestra de forma esquemática el ensayo de
disgregación *in vitro*. En dicha figura 1, el comprimido 1,
se deposita en una placa de Petri 2 sobre un papel de
filtro con 9-10 ml de medio de disgregación 3.

Parte Experimental

A continuación, se exponen a título explicativo, sin que sea limitativo de la invención, realizaciones concretas mediante los siguientes ejemplos:

5

Procedimiento general:

- Pesar todos los componentes de la fórmula;
- Tamizar, excepto el lubricante, por una malla de 0,5 mm;
- 10 - Mezclar en mezclador Túrbula T2B durante 5 minutos;
- Tamizar el lubricante por una malla de 0,32 mm;
- Mezclar en mezclador Túrbula T2B durante 2 minutos; y
- Comprimir en máquina equipada con las herramientas de compresión adecuadas, según las especificaciones de
- 15 peso, espesor y dureza establecidas.

Caracterización de comprimidos:**Dureza (N) :**

- 20 Se determina en durómetro Schleuniger 6D empleando el método de resistencia a la rotura descrito en Ph. Eur. 2.9.8. Se detalla valor medio y rango de las determinaciones.

25 Peso (mg) :

Se determina mediante balanza analítica sobre una muestra de 10 comprimidos. Se detalla valor medio y rango de las determinaciones.

30 Espesor (mm) :

Se determina mediante pie de rey sobre una muestra de 10 comprimidos. Se detalla valor medio y rango de las determinaciones.

35

Friabilidad (%):

Se determina en friabilómetro Pharmatest empleando el método descrito en Ph. Eur. 2.9.7.

5 Resistencia a la tracción (N/mm²):

Se calcula a partir de los valores medios de dureza y espesor según la fórmula $T = 2 \cdot F / \pi \cdot d \cdot h$; siendo "F" la resistencia a la rotura, "d" el diámetro del comprimido y "h" el espesor.

10

Ensayo de disgregación in vitro (s):

En una placa de Petri de vidrio de 100x10 mm se coloca un papel de filtro de 90 mm de diámetro (referencia: WH 1442090) y se vierte sobre dicha placa un volumen de 9-10 ml de medio de disgregación a temperatura ambiente (solución acuosa al 10% (p/p) de cobalto II cloruro 6-hidrato). Mover la placa hasta conseguir que todo el papel esté empapado y que no queden burbujas de aire por debajo de éste. Inmediatamente después de la preparación colocar un comprimido en la placa y accionar el cronómetro. Se observa como el agua sube por capilaridad y se considera el punto final de la disgregación cuando el comprimido se encuentra totalmente humectado. En cada placa se ensayan 6 comprimidos (Véase en la Figura 1: Ensayo de disgregación in vitro).

Ensayo de disgregación in vivo (s)

Colocar el comprimido bucodispersable sobre la lengua, accionar el cronómetro y chupar activamente hasta total disgregación. Se considera total disgregación cuando el comprimido se ha desmoronado en la boca, aunque todavía quede residuo sin ingerir. Anotar el tiempo en segundos. Se ensayan un máximo de tres comprimidos.

EJEMPLO 1

Se ha obtenido un placebo de comprimidos bucodispersables empleando el procedimiento general descrito inicialmente y la composición detallada en la Tabla I. En la misma Tabla I se resumen los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos. En las Tablas II y III se recopilan los resultados obtenidos en los ensayos de disgregación *in vitro* e *in vivo* por dos analistas 10 diferentes.

Tabla I: Comprimidos bucodispersables de placebo

composición para 1000 comprimidos	
Ingredientes	cantidad (g)
Manitol atomizado	108,0
Celulosa microcristalina	22,5
Croscarmelosa sódica	4,5
Aspartamo	2,0
Aroma de menta	2,0
Estearato de magnesio	3,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 9,2 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	141,8 (135,2- 146,9)
Dureza (N)	21 (15 - 28)
Espesor (mm)	1,94 (1,85 - 1,99)
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,7
Friabilidad (%)	0,35
tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	Véase Tabla II
tiempo disgregación <i>in vivo</i> (s)	Véase Tabla III

Tabla II: Tiempo de disgregación in vitro (segundos)

Placebo comprimidos bucodispersables Ejemplo 1		
Núm.	ANALISTA 1	ANALISTA 2
1	26	27
2	32	28
3	19	23
4	14	13
5	12	25
6	17	30
7	33	14
8	14	15
9	23	21
10	30	15
11	22	14
12	15	24
13	30	22
14	12	13
15	16	17
16	18	16
17	14	14
18	12	29
media	19,94	20,00
s	7,34	6,09
mín	12	13
máx	33	30

5

No existen diferencias estadísticamente significativas entre individuos a la hora de detectar el punto final en el ensayo de disgregación in vitro ($p=0,9804$)

Tabla III: Tiempo de disgregación in vivo (segundos)

Placebo comprimidos bucodispersables Ejemplo 1		
Nº	ANALISTA 1	ANALISTA 2
1	13	9
2	11	12
3	11	14
4	17	13
5	11	13
6	7	11
7	10	11
8	12	9
9	10	9
10	16	9
media	11,8	11,0
s	2,94	1,94
mín	7	9
máx	17	14

No existen diferencias estadísticamente significativas entre individuos a la hora de detectar el punto final en el ensayo de disgregación *in vivo* ($p=0,4817$). Sin embargo, si que se han detectado diferencias entre el ensayo de disgregación "*in vivo*" e "*in vitro*" ($p<0,05$). En general, los valores obtenidos en el ensayo *in vitro* son superiores a los obtenidos *in vivo*.

EJEMPLOS 2 A 6

Se han preparado cinco mezclas de placebo de comprimidos bucodispersables para determinar el contenido óptimo del sistema disgregante y diluyente propuesto, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con las composiciones detalladas en la Tabla IV. Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan en la Tabla V.

Tabla IV: Comprimidos bucodispersables de placebo

Composición para 100 g					
Ingredientes	Cantidad (g)				
	Ej. 2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6
Manitol atomizado	84	74	79	-	81
Dextrosa compresión directa	-	-	-	79	-
Celulosa microcristalina	10	20	15	15	15
Croscarmelosa sódica	5	5	5	5	3
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1

5

Tabla V: Caracterización de los comprimidos de los Ejemplos 2 a 6

Parámetros	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6
Forma	Redondo 9 mm, plano, biselado				
Peso medio (mg)	147,5	146,2	144,5	151,7	148,5
Dureza (N)	26,2	25,0	20,7	23,4	21,9
Espesor (mm)	2,09	2,12	2,15	2,09	2,12
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,9	0,8,	0,7	0,8	0,7
Friabilidad (%)	0,46	0,07	0,07	0,84	0,14
Tiempo disgregación in vitro (s)	24.	21	19.	27.	18.
Tiempo disgregación in vivo (s)	20	12	11	18	13
Palatabilidad	Residuo	Residuo (+)	Residuo	Residuo (++)	Correcta

Los resultados obtenidos en esta serie de experimentos corroboran la idoneidad del sistema promotor de la disgregación propuesto en la presente invención.

5 EJEMPLO 7

Se ha preparado una mezcla de ondansetrón comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la Tabla VI. Para determinar el impacto de la forma y dimensiones del comprimido en el tiempo de disgregación se ha comprimido la mezcla con tres formatos distintos. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla VII.

Tabla VI: Comprimidos bucodispersables de 8 mg de ondansetrón

15

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Ondansetrón base	5,3
Manitol atomizado	73,1
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3
Aspartamo	1,3
Aroma de menta	1,3
Estearato de magnesio	1,0

Tabla VII: Caracterización de los comprimidos del
Ejemplo 7

Parámetros	Ej. 7a	Ej. 7b	Ej. 7c
Forma	Redondo 8 mm plano biselado	Redondo 9,0 mm plano biselado	Redondo 9,0 mm biconvexo
Peso medio (mg)	153,1 (151,4 -157,8)	150,4 (147,2 -153,8)	149,1 (147,4 -153,2)
Dureza (N)	22,3 (19-29)	21,5 (18-27)	23,1 (20-28)
Espesor (mm)	2,75 (2,71-2,8)	2,17 (2,11-2,2)	2,32 (2,31-2,4)
Resisten- cia a la tracción (N/mm ²)	0,65	0,7	0,7
Friabili- dad (%)	0,2 %	0,14 %	0,18 %
Tiempo disgrega- ción <i>in vitro</i> (s)	34,8 (32-38)	22,9 (19-26)	38,2 (34-41)
Tiempo disgrega- ción <i>in vivo</i> (s)	20 (18-25)	15 (14-16)	24 (22-27)

5

Se constata que los comprimidos planos disgregan significativamente más rápido que los convexas y que el espesor tiene asimismo impacto en el tiempo de disgregación.

11

EJEMPLO 8

Se ha preparado una mezcla de granisetrón comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición y resultados 5 detallados en la Tabla VIII.

Tabla VIII: Comprimidos bucodispersables de 1 mg de granisetrón

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Granisetrón base	2,0
Manitol atomizado	75,0
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3,0
Glicirrizinato amónico	0,5
Aspartamo	2,0
Aroma de naranja	1,5
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 5 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	51,5 (42,4-58,1)
Dureza (N)	23,5 (18-34)
Espesor (mm)	2,02 (1,97-2,08)
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	1,5
Friabilidad (%)	0,08
Densidad aparente (g/ml)	1,2
Tiempo disgregación in vitro (s)	16,4 (13-21)
Tiempo disgregación in vivo (s)	11 (10-14)

EJEMPLO 9

Se ha preparado una mezcla de risperidona comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la 5 Tabla IX. Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla IX.

Tabla IX: Comprimidos bucodispersables de 1 mg de risperidona

10

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Risperidona	1,0
Manitol atomizado	77,5
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	1,5
Glicirrizinato amónico	0,5
Aspartamo	2,0
Aroma de naranja	1,5
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	Redondo 7,5 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	102,1 (93,2-106,1)
Dureza (N)	21,5 (16-42)
Espesor (mm)	2,01 (1,93-2,06)
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,9
Friabilidad (%)	0,2
Densidad aparente (g/ml)	1,17
tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	19,7 (16-24)
tiempo disgregación <i>in vivo</i> (s)	12-15

EJEMPLO 10

Se ha preparado una mezcla de fluoxetina comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la 5 Tabla X. Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla X.

Tabla X: Comprimidos bucodispersables de 20 mg de fluoxetina

10

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Fluoxetina clorhidrato	7,5
Manitol atomizado	71,0
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3,0
Glicirrizinato amónico	0,3
Aspartamo	1,0
L-mentol	0,2
Aroma de menta	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 13 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	301,3 (298,2-304,1)
Dureza (N)	34 (29-37)
Espesor (mm)	1,92
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,9
Friabilidad (%)	0,31
Densidad aparente (g/ml)	1,18
tiempo disgregación in vitro (s)	32,4 (28-36)
tiempo disgregación in vivo (s)	19 (16-21)

EJEMPLO 11

Se ha preparado una mezcla de paroxetina comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la 5 Tabla XI. Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla XI.

Tabla XI: Comprimidos bucodispersables de 20 mg de paroxetina

10

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Paroxetina clorhidrato hemihidrato	9,1
Polacrilin potásico	9,1
Manitol atomizado	67,6
Celulosa microcristalina	10,0
Croscarmelosa sódica	0,5
Glicirrizinato amónico	0,5
Aspartamo	1,0
L-mentol	0,2
Aroma de menta	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 13 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	302,1 (298,2-307,4)
Dureza (N)	31 (26-34)
Espesor (mm)	1,98
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,8
Friabilidad (%)	0,19
Densidad aparente (g/ml)	1,15
Tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	36,4 (33-40)
tiempo de disolución <i>in vitro</i> (s)	11 (1-21)

Aunque la invención se ha descrito haciéndose referencia a las realizaciones específicas anteriores, deben considerarse dentro del alcance de protección de la
5 invención aquellas modificaciones y cambios que pudiera realizar un experto en la materia por práctica rutinaria.

10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Comprimido de administración oral que se disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 30 segundos, que comprende:

i) manitol atomizado en una proporción de por lo menos 59,5%;

ii) principio activo en una proporción inferior o igual al 10%, en forma de polvo fino en el que por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm ;

iii) celulosa microcristalina en una proporción comprendida entre el 10 y el 18%, con tamaño de partícula medio de aproximadamente 50 μm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 μm ;

iv) croscarmelosa sódica en una proporción comprendida entre el 1 y el 4%; y

v) un agente lubricante en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso;

donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido.

2. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad inferior a 0,5% según Ph. Eur. 2.9.7.

3. Comprimido de administración oral según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad inferior a 0,2% según Ph. Eur. 2.9.7.

4. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad comprendida entre 1,1 y 1,3

5. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente aromatizante en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total 5 del comprimido.

6. Comprimido de administración oral según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que comprende un edulcorante artificial en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total 10 del comprimido.

7. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente adsorbente de humedad en una proporción comprendida entre 0,1 y 0,5% en peso respecto 15 al peso total del comprimido.

8. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente antiadherente en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total 20 del comprimido.

9. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la proporción de insolubles es inferior al 20% en peso respecto al peso total del comprimido.

25 10. Comprimido de administración oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que posee una forma redonda, plana, biselada de espesor comprendido entre 1,8 y 2,2 mm.

11. Comprimido de administración oral según la 30 reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 20 segundos.

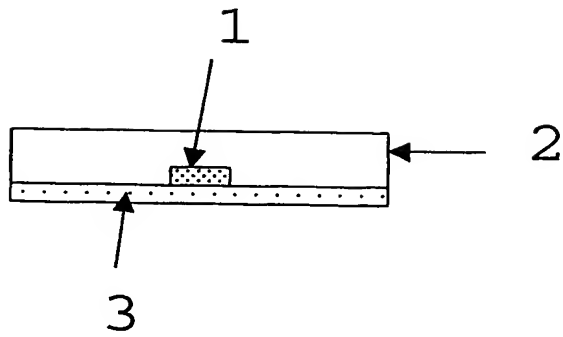
12. Procedimiento para la obtención de un comprimido de administración oral tal y como se ha 35 definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,

caracterizado por el hecho de que comprende las siguientes etapas:

- i) tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante;
- 5 ii) tamización del agente lubricante;
- iii) mezcla de todos los componentes; y
- iv) compresión directa de la mezcla final.

13. Procedimiento para la obtención de un comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por 10 el hecho de que dicha mezcla final posee una capacidad de flujo inferior o igual a 10 segundos según Ph. Eur. 2.9.16.

14. Procedimiento para la obtención de un comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por 15 el hecho de que dicha mezcla final posee una capacidad de sedimentación inferior o igual a 20 ml según Ph. Eur. 2.9.15.

**Fig.1**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.